

5. Titovets E.P. and Stepanova T.S. Mathematical model for convective mechanism of brain oxygenation and edema and its clinical implications // Advanced Information and Telemedicine Technologies for Health (Proceedings). –Minsk. –Belarus. –2005. Vol.1.– P.108-111.

6. Verkman A.S. Aquaporin water channels and endothelial cell function // J Anat.– 2002.–Vol.200.–P. 617–627.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ. ОСОБЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И СОМАТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Федорцева Р.Ф., Алексанин С.С., Бычковская И.Б.

*ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова» МЧС России*

Ионизирующие излучения широко вошли в разные сферы нашей жизни, в связи с чем возможность облучения и возникновение радиационного поражения стали реальностью.

Радиационная патология становится весьма важной медико-биологической проблемой и ее знание необходимо любому врачу. Особенно актуальна оценка роли малых доз радиации в развитии соматической патологии, которая все еще до конца не изучена и до настоящего времени является предметом многочисленных экспериментальных и клинических исследований. В докладе будут рассмотрены патогенетические механизмы повреждения малообновляющихся тканей, которые являются критическими в отношении развития отдаленных неканцерогенных соматических последствий. При этом основной акцент будет сделан на особых клеточных эффектах, обнаруженных в клетках эндотелиальной ткани.

В настоящее время изучение вредных последствий низкодозового облучения и разработка рекомендаций в области радиационной защиты целиком основывается на положениях канонической радиобиологии, в соответствие с которыми принято считать, что вредные последствия действия радиации в малых дозах определяются эффектами, обусловленными поражением клеточного генома. При этом в формировании данных последствий участвуют клетки, которые претерпели повреждения генетических структур, однако сохранили способность к делению. Некоторые из полученных ими повреждений могут передаваться дочерним клеткам и, в конечном итоге, приводить к опухолевой трансформации. Если клетки имеют отношение к передаче генетической информации потомкам облу-

ченных индивидуумов, то могут возникать наследственные изменения [1]. В соответствие с основной парадигмой радиобиологии – «теорией мишеней» – частота повреждений генетического аппарата определяется вероятностью попаданий ионизации в молекулы ДНК. Чем выше доза радиации, тем большая вероятность успешности попаданий; при малых дозах радиации она чрезвычайно мала. Эти эффекты называются стохастическими, что отражает случайный характер их возникновения. Именно они и приняты на вооружение при оценке радиационного риска. При этом каноническая радиобиология не располагает теоретической базой для обоснования реальности возникновения уже после слабых воздействий нестохастических радиационных клеточных эффектов, не возрастающих с ростом дозы.

В связи с этим среди специалистов по радиационной защите человека и принято использовать признак «зависимость от дозы» в качестве критерия, позволяющего или нет относить те или иные изменения к категории радиогенных (т. е. вызванных действием радиации). В частности, примером является оценка зарегистрированного многими экспертными комиссиями подъема общесоматических заболеваний у лиц, проживающих (или проживавших) в зоне аварии на ЧАЭС, а также у ликвидаторов этой аварии. У данного контингента лиц был обнаружен часто встречающийся так называемый «дезинтеграционный синдром» (т. е. совокупность нарушений в системе регуляции). Наблюдались также повышение частоты сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, увеличение вероятности некоторых эндокринных заболеваний, нарушений опорно-двигательного аппарата, снижение иммунитета к инфекциям и др. [2]. При этом в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях показано, что изменение интенсивности общей заболеваемости населения районов, для которых характерны различные уровни радиогенного загрязнения, не имеют сколько-нибудь закономерной связи с коллективными дозами хронического облучения этих районов. Это послужило основанием приписывать указанные изменения влиянию нерадиационных факторов, имевшим место в поставарийной ситуации, прежде всего социально-психологическим. Отрицание радиационной природы дозозависимой соматической патологии основывается на парадигме об определяющей роли в ее развитии первичных мутационных эффектов, градуально возрастающих с ростом дозы.

В обзоре будут рассмотрены экспериментальные материалы, которые показывают, что наряду со стохастическими мутационными эффектами существует еще одна особая категория нестохастического клеточного повреждения, которая пока еще мало известная в широких научных кругах. Это повреждение может быть отнесено к широко изучаемым в последние годы проявлениям нестабильности генома и, судя по фенотипу, обусловлено эпигенетическими изменениями [3]. Речь идет о практически необратимом массовом наследуемом изменении клеток, возникающем по принципу альтернативности («все или ничего»), которое вполне может являться пер-

вопричиной развития дозозависимых общесоматических нарушений при низкодозовом облучении. Эти эффекты, названные нами «альтернативными» (АЭ), включаются уже при низких пороговых дозах радиации и затем не изменяются при любом увеличении их значений. Они могут быть индуцированы и некоторыми нерадиационными факторами, однако радиация, безусловно, является их индуктором. Для проявления указанных изменений характерно устойчивое (практически необратимое) дозозависимое повышение вероятности повреждения и гибели клеток, возникающее в полном объеме в ранние сроки после воздействия. Существенно, что АЭ, в отличие от традиционно изучаемых, способны проявляться вне связи с клеточным делением, т. е. они циклонезависимы. Благодаря столь нетрадиционным свойствам данные эффекты у млекопитающих особенно ярко проявляются в малообновляющихся тканях, повреждение которых играет большую роль в патогенезе отдаленной неканцерогенной соматической патологии.

Доказательства реальности существования АЭ в эндотелии сосудов при действии малых доз радиации и оценка их медико-биологического значения, позволят более объективно подойти к оценке рисков, связанных с низкодозовыми радиационными воздействиями.

Обнаружение АЭ у организмов, далеко отстоящих друг от друга в филогенетическом отношении, позволили рассматривать данный эффект как явление, широко распространенное в природе. Это делает обоснованным предположение о том, что АЭ присущи и клеткам млекопитающих. В обзоре этот вопрос будет выясняться для тканей с низкой интенсивностью пролиферации (так называемые «малообновляющиеся ткани»), в которых из-за редких делений (например, в эндотелиальной и мышечной оболочках сосудов, в тканях почки, печени и др.) или их практически полного отсутствия (миокард, ЦНС) опасность маскировки АЭ традиционно изучаемым радиационно-генетическим клеточным повреждением (репродуктивная гибель, цитогенетические эффекты) практически исключена.

В малообновляющихся тканях закономерности проявления лучевого повреждения после добавочного воздействия вполне укладываются в рамки классических представлений о детерминированных эффектах [1]. Имеется дозовый порог (что связывают, как известно, с накоплением критического количества поврежденных клеток) и возрастание частоты и тяжести повреждения с ростом дозы. Можно считать, что это в значительной степени связано с реализацией генетических нарушений в ходе сложных регенерационных преобразований, которые сопровождаются митотическим делением тех или иных клеточных элементов).

Таким образом, с общепринятых позиций, основанных на учете проявления генетического повреждения, малообновляющиеся ткани (особенно в физиологических условиях) являются малоуязвимыми для действия радиации. Это затрудняет понимание их участия в формировании вредных

соматических последствий, особенно после относительно слабых радиационных воздействий, когда в соответствии с «принципом попаданий» число генетически поврежденных клеток незначительно.

В связи с этим особый интерес имеют представляемые ниже данные, которые позволяют по-новому подойти к оценке радиочувствительности малообновляющихся тканей, в этом числе эндотелия сосудов и по-новому поставить вопрос об их участии в развитии отдаленной соматической патологии. Так, еще в 60–80-е годы при электронно-микроскопическом исследовании лучевых изменений в разных малообновляющихся тканях было обнаружено появление в них значительного количества клеток с разнообразными ультраструктурными изменениями от преобладающих очаговых до диффузных, могущих привести клетки к гибели. Такие изменения выявлены при дозах радиации порядка нескольких Гр и даже долей Гр. Следовательно, по данному признаку малообновляющиеся ткани отнюдь не радиорезистентны. Подобные изменения обнаружены в опытах с различными животными (крысы, мыши, хомяки, кролики, собаки, морские свинки, обезьяны), в разных малообновляющихся тканях (эндотелий кровеносных сосудов, гладкая мускулатура сосудистой стенки, мышцы сердца почек, головного мозга и др.), при этом в реакции разных тканей на облучение имеют место одинаковые черты: 1) изменения обнаруживаются как в ранние, так и в отдаленные сроки после воздействия; 2) они не связаны с клеточным делением; 3) имелся широкий спектр элементов цитопатологии с явным преобладанием относительно легких форм; 4) деструкция первоначально локализовалась в цитоплазматических структурах; 5) гибель клеток чаще всего происходила по типу некроза; 6) поврежденные клетки были мозаично вкраплены среди кажущихся нормальными; 7) обнаруживались признаки компенсаторных изменений, состоящие в гипертрофии и гиперплазии некоторых внутриклеточных структур; 8) в количественном отношении картина резко отличалась от контроля, в то же время существенных качественных изменений не наблюдали.

В радиобиологических экспериментах указанная реакция наиболее тщательно исследована Р.П. Степановым и сотрудниками при электронно-микроскопическом наблюдении за эндотелиальной и мышечной оболочками сосудов [4], а позже за эпителием почечных канальцев. Выяснилось, что и в этом случае слабое для объектов радиационное воздействие индуцирует резкий переход клеточных популяций в устойчивое (практически необратимое) альтернативное состояние, для которого характерно повышение предрасположенности клеток к повреждению и гибели. Эффект также не возрастал с ростом дозы; т. е. и в этом случае изменение можно было трактовать как смену установки гомеостаза в сторону усиления дистрофических процессов, осуществляющуюся по принципу «все или ничего», как своеобразную болезнь клеточных популяций. В исследованных тканях эти изменения возникали при дозах порядка долей Гр, что позволя-

ет говорить о высокой радиочувствительности малообновляющихся тканей по данному признаку. Новым в опытах с млекопитающими оказалось то, что была доказана возможность проявлений АЭ на внутриклеточном уровне организации, что обогащает представления о регуляции процессов внутриклеточного обновления и закономерностях изменений альтернативного типа.

В прикладном аспекте существенно, что обнаруживаются неизвестные ранее процессы, обеспечивающие развитие структурных изменений в малообновляющихся тканях млекопитающих уже после слабых радиационных воздействий, в том числе в эндотелии кровеносных сосудов.

Эндотелиоциты сосудов относятся к категории высокоспециализированных клеток с длительным жизненным циклом. Их деление в физиологических условиях происходит редко, процессы же внутриклеточного обновления идут весьма активно. Именно на клетках эндотелия, при анализе основных радиобиологических параметров – зависимостей «доза–эффект» и «время–эффект» впервые показано, что АЭ свойственны клеткам млекопитающих и проявляются на субклеточном уровне организации. В серии наших исследований [5,6] анализировались данные, полученные при электронной микроскопии эндотелия капилляров миокарда крысы [4].

В этих экспериментах взрослые самцы белых беспородных крыс были подвергнуты облучению рентгеновскими лучами в разных дозах при разных условиях воздействия (общее облучение в дозах 0,5, 2,25 и 4,5 Гр; облучение области миокарда в дозах 9, 30, 48, 100 Гр и частичное облучение области живота в дозах 9 и 18 Гр). Материал для электронной микроскопии брали из разных участков миокарда в ближайшие (1–48 час), более отдаленные (4–30 сут) и поздние (3–18 мес) сроки после воздействия. Контролем служили одновозрастные крысы, которых содержали в тех же условиях, что и подопытных.

Все примененные воздействия вызывают в популяции эндотелиоцитов стереотипные ультраструктурные нарушения (отечная дегенерация, внутриклеточный лизис и изолированное повреждение митохондрий). Имели место персистирование изменений; широкий спектр патологии с преобладанием мелких очаговых дефектов; преимущественная локализация в цитоплазме; отсутствие связи с митозом; мозаичный характер распределения в популяции; признаки компенсаторно-восстановительных процессов (КВП). В то же время важно подчеркнуть, что в случае АЭ имеется принципиальная особенность – КВП в этом случае никогда не приводят к оздоровлению клеточных популяций.

В настоящее время не вызывает сомнения исключительно большая роль повреждения кровеносных сосудов в развитии отдаленной пострадиационной соматической патологии. Представляется, что пониманию этой ситуации могут способствовать описанные нами необычные закономерности развития необратимых дистрофических нарушений в клетках эн-

дотелиальной ткани. Это, в особенности, касается относительно слабых радиационных воздействий, при которых трудно допустить возникновение структурной патологии другого типа.

Литература:

1. Отчёт НКДАР ООН-2000. Приложение J. Уровни облучения и эффекты в результате Чернобыльской аварии. М.: Радэкон. 2003. № 3, С. 1–17.
2. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А.М.Никифорова. – М.: Изд-во «Бином», 2002. – 304 с.
3. Голубовский М.Д. Концепция эпигенов 20 лет спустя // Биополимеры и клетка. 1996, Т. 12, № 6. С. 5–24.
4. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующая радиация и кровеносные сосуды. – М.: Энергоатомиздат, 1985, 124 с.
5. Бычовская И.Б., Степанов Р.П., Антонов П.В. и др. К проблеме псевдомутагенеза. Персистирующее повышение уровня изменчивости клеток, индуцируемое радиацией и некоторыми другими агентами // Радиационная биология. Радиоэкология, 1996, Т. 36, Вып. 6, С. 926–931.
6. Бычовская И.Б., Степанов Р.П., Федорцева Р.Ф. Особые долгоживущие клеточные эффекты. Сообщение 1. Повышение летальности клеток в эндотелии кровеносных сосудов беспородных белых крыс, индуцированное слабыми радиационными воздействиями // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2004, Т. 49, № 3, С. 71–75.